

Bibliographic Fields

Document Identity

(19)【発行国】

日本国特許庁(JP)

(12)【公報種別】

公開特許公報(A)

(11)【公開番号】

特開2000-281589(P2000-281589
A)

(43)【公開日】

平成12年10月10日(2000. 10. 10)

Public Availability

(43)【公開日】

平成12年10月10日(2000. 10. 10)

Technical

(54)【発明の名称】

経粘膜吸収助剤

(51)【国際特許分類第7版】

A61K 47/16

9/08

38/00

【FI】

A61K 47/16

9/08

37/02

【請求項の数】

5

【出願形態】

OL

【全頁数】

15

【テーマコード(参考)】

4C0764C084

【Fターム(参考)】

4C076 AA12 BB21 CC11 CC44 CC50 DD23
DD51 EE41 FF34 4C084 AA02 AA03 AA17

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication 2000 - 281589 (P2000 -
281589A)

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

2000 October 10 days (2000.10.1 0)

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

2000 October 10 days (2000.10.1 0)

(54) [Title of Invention]

TRANSMUCOSAL ABSORPTION AID

(51) [International Patent Classification, 7th Edition]

A61K 47/16

9/08

38/00

[FI]

A61K 47/16

9/08

37/02

[Number of Claims]

5

[Form of Application]

OL

[Number of Pages in Document]

15

[Theme Code (For Reference)]

4 C0764C084

[F Term (For Reference)]

4 C076 AA12 BB21 CC11 CC44 CC50 DD23 DD51 EE41
FF 34 4C084 AA02 AA03 AA17 BA 44 MA05 MA17 MA56

UNEXAMINED COPY

JP2000281589A

2000-10-10

BA44 MA05 MA17 MA56 NA10 NA11 ZA362
ZC332

NA10 NA11 ZA362 ZC332

Filing

【審査請求】

[Request for Examination]

未請求

Unrequested

(21)【出願番号】

(21) [Application Number]

特願平11-84599

Japan Patent Application Hei 11 - 84599

(22)【出願日】

(22) [Application Date]

平成11年3月26日(1999. 3. 26)

1999 March 26 days (1999.3 . 26)

【新規性喪失の例外の表示】

[Permission of Grace Period]

特許法第30条第1項適用申請有り 平成11年
3月5日 日本薬剤学会発行の「日本薬剤学会
第14年会講演要旨集」に発表

There is Japan Patent Law Article 30 Claim 1 application
application, in "Japan drug association 14th annual meeting
lecture abstracts " of 1999 March 5 day Japan drug
association issues announcement

Parties

Applicants

(71)【出願人】

(71) [Applicant]

【識別番号】

[Identification Number]

392023511

392023511

【氏名又は名称】

[Name]

株式会社ティ・ティ・エス技術研究所

**KK T. * T. * S. TECHNOLOGY RESEARCH
LABORATORY**

【住所又は居所】

[Address]

東京都中央区日本橋浜町二丁目35番7号

Tokyo Prefecture Chuo-ku Nihonbashi Hama-cho 2-Chome
35 turn 7

Inventors

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

森本 雅憲

Morimoto Yasushi law

【住所又は居所】

[Address]

埼玉県坂戸市西坂戸4-7-22

Saitama Prefecture Sakado City west Sakado 4 - 7 - 22

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

夏目 秀視

Natsume Masaru apparent

【住所又は居所】

[Address]

埼玉県鶴ヶ島市上広谷8-4-113

Saitama Prefecture crane island city wide top valley 8 - 4 -
113

(72)【発明者】

【氏名】

大野 雅久

【住所又は居所】

東京都中央区日本橋浜町2-35-4

Agents

(74)【代理人】

【識別番号】

100069556

【弁理士】

【氏名又は名称】

江崎 光史 (外3名)

Abstract

(57)【要約】

【課題】

粘膜を通して難粘膜吸収性の薬物を効果的に吸収させる。

【解決手段】

粘膜を通して難粘膜吸収性の薬物を投与するに当たって、アルギニンおよびアルギニンの誘導体のうちから選ばれる1種または2種以上を経粘膜吸収助剤として使用する。

Claims

【特許請求の範囲】

【請求項1】

経粘膜吸収させる薬物とともに用いられる経粘膜吸収助剤であって、この助剤がアルギニン、アルギニンのポリ体、アルギニンの塩、アルギニンポリ体の塩、およびアルギニンそのものの誘導体のうちから選ばれる1種または2種以上からなることを特徴とする、前記経粘膜吸収助剤。

【請求項2】

前記アルギニンポリ体の塩が塩酸ポリ-L-アルギニンである、請求項1記載の経粘膜吸収助剤。

【請求項3】

前記誘導体が、アルギニンのアミノ基がカルボン酸または糖類の残基で置換されているアルギニン誘導体である請求項1記載の経粘膜吸収

(72) [Inventor]

[Name]

Ono Masahisa

[Address]

Tokyo Prefecture Chuo-ku Nihonbashi Hama-cho 2 - 35 - 4

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Identification Number]

100069556

[Patent Attorney]

[Name]

Ezaki Koji (3 others)

(57) [Abstract]

[Problems to be Solved by the Invention]

drug of difficult mucosa absorbancy is absorbed into effective through mucosa.

[Means to Solve the Problems]

When drug of difficult mucosa absorbancy is prescribed through mucosa, you use one, two or more kinds which is chosen from among derivative of arginine and arginine as transmucosal absorption aid.

[Claim(s)]

[Claim 1]

With drug which transmucosal absorption is done with transmucosal absorption aid which is used, it consists of one, two or more kinds where this auxiliary agent is chosen from the salt, of poly body of arginine, arginine and salt, arginine poly body of arginine and among derivative of arginine itself, it makes feature, the aforementioned transmucosal absorption aid.

[Claim 2]

salt of aforementioned arginine poly body is hydrochloric acid poly L-arginine, transmucosal absorption aid which is stated in Claim 1.

[Claim 3]

Aforementioned derivative, transmucosal absorption aid which is stated in Claim 1 which is an arginine derivative where amino group of arginine is substituted with the residue

助剤。

【請求項 4】

前記薬物が生理活性物質に係わる薬物である請求項 1 ないし 3 記載の経粘膜吸収助剤。

【請求項 5】

前記生理活性物質に係わる薬物がペプチドまたは蛋白質である請求項 4 記載の経粘膜吸収助剤。

Specification

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、粘膜吸収性に乏しい薬物の粘膜吸収性を促進させるための助剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

大部分の薬物は現在、主として注射剤または経口剤の形で投与されており、この注射剤は薬効の速効性を期待したり、あるいは他の剤形では体内に効果的に吸収され難い薬物について用いられている。

一方、経口剤は消化管環境や肝臓における代謝の影響を比較的受け難い薬物や、製剤学的な工夫を施してその代謝の影響を受け難くした薬物について用いられている。

【0003】

しかし、注射のような侵襲的な投与は痛みを伴い、熟練も要する。

また、種々のホルモン、高分子量のペプチドまたは蛋白質のような生理活性物質に係わる医薬品を消化管粘膜を経て吸収させるには、一部のものを除いて、その吸収性が乏しく、かつ酵素安定性が悪いため、このような医薬品の投与には注射剤が採用されている。

そこで、近年では目、鼻、肺または直腸等の粘膜を介して薬物を投与する粘膜吸収が注目されるようになってきた。

このような粘膜吸収では肝臓における初回通過代謝が回避され、また低代謝環境がもたらされるという大きな利点があり、全身作用性の医薬

of carboxylic acid or saccharides.

[Claim 4]

transmucosal absorption aid which is stated in Claims 1 through 3 which is a drug where the aforementioned drug relates to physiologically active substance.

[Claim 5]

transmucosal absorption aid which is stated in Claim 4 where drug which relates to aforementioned physiologically active substance is peptide or protein.

[Description of the Invention]

[0001]

[Technological Field of Invention]

this invention regards auxiliary agent in order to promote mucosa absorbancy of drug which is lacking in mucosa absorbancy.

[0002]

[Prior Art]

drug of major portion is prescribed in form of injectable or the oral drug presently mainly, this injectable expects rapid effectiveness of pharmacological effect, is used or with other formulation concerning drug which in inside the body is difficult to be absorbed in effective.

On one hand, as for oral drug drug and pharmaceutical which are difficult to receive influence of metabolism in alimentary canal environment and the liver relatively administering device, it is used concerning the drug which makes difficult to receive influence of metabolism.

[0003]

But, invasive like injection dosage accompanies pain, requires also skill.

In addition, passing by alimentary canal mucosa, it absorbs medical drug which relates to physiologically active substance a peptide of various hormone, high molecular weight or like protein, because absorbancy is scanty excluding those of part, at same time the enzyme stability is bad, injectable for complexity is done to dosage of this kind of medical drug.

Then, recently eye, through nose, lung or rectum or other mucosa, it reached the point where mucosa absorption which prescribes drug is observed.

With this kind of mucosa absorption first-pass metabolism in liver is evaded, there is a large benefit that can see example of success even with whole body effect characteristic medical

品でも成功例が見られる。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

しかし、生理活性物質を包含する難吸収性の薬物またはその塩、またはその誘導体のほとんどは、消化管粘膜からの吸収にはよらない投与、すなわち前記粘膜吸収を利用する投与によって肝臓におけるその初回通過代謝が回避されたとしても、そのような薬物において、その血中濃度が治療に有効な治療域の濃度に達するのに十分な吸収性を得るのは困難であって、特に高分子量の薬物では分子量が大きくなるほど、益々吸収性が低下するという問題がある。

一方、薬物の有効な吸収に対して様々な妨害を受けるにしても、経口製剤によって薬物を消化管粘膜から吸収させることは、その便宜性等から、一般に受入れ易いものとなっている。

したがって、これらの薬物において経粘膜的に治療効果を挙げるためには、薬物の粘膜透過性を促進させたり、あるいはその粘膜透過性を制御する必要があった。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、上述の状況に鑑みて種々研究を重ねた結果、アルギニン、アルギニンのポリ体、アルギニンの塩、アルギニンポリ体の塩、およびアルギニンそのものの誘導体のうちから選ばれる 1 種または 2 種以上を前記難粘膜吸収性の薬物と併用すると、その薬物について高い粘膜透過速度が得られることを見出した。

【0006】

本発明は、上記知見に基づいて発明されたもので、粘膜を通して前記難粘膜吸収性の薬物、特に生理活性物質を包含する難吸収性の薬物を効果的に吸収させることを目的とし、この目的は、アルギニン、アルギニンのポリ体、アルギニンの塩、アルギニンポリ体の塩、およびアルギニンそのものの誘導体のうちから選ばれる 1 種または 2 種以上を、その薬物を粘膜を通じて吸収させるための、経粘膜吸収助剤とすることによって達成される。

【0007】

【発明の実施の形態】

drug in addition low metabolism environment is brought.

【0004】

[Problems to be Solved by the Invention]

But, as for majority of drug or its salt, or its derivative of poorly absorbed which includes the physiologically active substance, in absorption from alimentary canal mucosa assuming, that first-pass metabolism in the liver with dosage which does not depend namely dosage which utilizes aforementioned mucosa absorption was evaded in that kind of drug, As for obtaining sufficient absorbancy because that blood concentration reaches to concentration of effective treatment limits in treatment being difficult, there is a problem that with drug of especially high molecular weight extent where molecular weight becomes large, absorbancy decreases more and more.

On one hand, to receive various bogging vis-a-vis effective absorption of drug doing, to absorb drug from alimentary canal mucosa with oral formulation, from repeatability etc, it has become something which it is easy to accept generally.

Therefore, in these drug, in order to list remedial effect to transmucosal, it promoted mucosa permeability of drug, or it was necessary to control that mucosa permeability.

【0005】

[Means to Solve the Problems]

As for this inventor, considering to above-mentioned status, as for the result of repeating various research, when one, two or more kinds which is chosen from salt, of poly body of arginine, arginine and salt, arginine poly body of arginine and among derivative of arginine itself is jointly used with drug of aforementioned difficult mucosa absorbancy, high mucosa permeation rate is acquired concerning drug.

【0006】

this invention being something which is invented on basis of above-mentioned knowledge, absorbs drug of poorly absorbed which includes drug, especially physiologically active substance of aforementioned difficult mucosa absorbancy through mucosa into effective to make objective, as for this objective, poly body of arginine, arginine, one, two or more kinds which is chosen from salt, of salt, arginine poly body of the arginine and among derivative of arginine itself, is designated, as the transmucosal absorption aid in order to absorb drug via mucosa, it is achieved by.

【0007】

[Embodiment of the Invention]

本発明に用いられる生理活性物質を含む難吸収性の薬物またはその塩、またはその誘導体としては、抗生物質、例えば、バンコマイシン、セファロジン、セファロチン Na、カルペニシリン Na、ピペラシリン Na、ベンジルペニシリン K;

あるいはペプチドおよび蛋白質ような生理活性物質、例えば、卵胞刺激ホルモンまたはその塩、またはその誘導体、卵胞ホルモンまたはその塩、またはその誘導体、例えば、エストラジオール、エストリオール、またはこれらの塩、またはこれらの誘導体、黄体ホルモンまたはその塩、またはその誘導体、例えば、プロゲステロン、クロルマジノン、ノルエチステロン、ジドロゲステロンまたはこれらの塩、またはこれらの誘導体、プセレリンまたはその塩、またはその誘導体、男性ホルモンまたはその塩、またはその誘導体、例えば、テストステロン、フルオキシメステロン、エピチオスタンールまたはこれらの塩、またはこれらの誘導体、蛋白同化ステロイド、例えば、メスタノロン、スタノロゾール、ナンドロロン、オキシメロン、メテノロンまたはこれらの塩、またはこれらの誘導体、視床下部ホルモンまたはその塩、またはその誘導体、例えば、ゴナドレリン、プロチレリン、ソマトレリン、コルチコレリンまたはこれらの塩、またはこれらの誘導体、下垂体前葉ホルモンまたはその塩、またはその誘導体、例えば、ヒト成長ホルモン、ソマトロピンまたはこれらの塩、またはこれらの誘導体、カルシウム代謝薬またはその塩、またはその誘導体、副腎皮質ホルモンまたはその塩、またはその誘導体、性腺刺激ホルモンまたはその誘導体、例えば、胎盤性性腺刺激ホルモン、下垂体性腺刺激ホルモン、血清性性腺刺激ホルモンまたはこれらの塩、またはこれらの誘導体、排卵誘発薬またはその塩、またはその誘導体、下垂体後葉ホルモンまたはその塩、またはその誘導体、例えば、オキシトシン、バソプレシン、デスモプレシンまたはこれらの塩、またはこれらの誘導体、甲状腺ホルモンまたはその塩、またはその誘導体、例えば、乾燥甲状腺、カルシトニン、サケカルシトニン、エルカトニンまたはこれらの塩、またはこれらの誘導体、唾液腺ホルモン、膵臓ホルモンまたはその塩、またはその誘導体、例えば、グルカゴン、インスリンまたはこれらの塩、またはこれらの誘導体、抗甲状腺薬、ナトリウム利尿ペプチドまたはその関連物質、またはその誘導体、リュプロレリンまたはその塩、またはその誘導体、メラニン細胞刺激ホルモンまたはその塩、またはその誘導体;

あるいはニューロペプチド、例えばエンドルフィンまたはその関連物質、またはその誘導体、エンケファリンまたはその関連物質、またはその誘導体;

As drug or its salt, or its derivative of poorly absorbed which includes physiologically active substance which is used for this invention, antibiotic, for example vancomycin (INN680), セファロジン, cefalotin Na, cull penicilin Na, piperacillin Na, benzyl penicilin K;

Or physiologically active substance, for example follicle stimulating hormone or its salt, or its derivative, ovulation hormone or its salt, or its derivative, for example estradiol, estriol succinate, or these salt, or these derivative, yellow body hormone or its salt, or its derivative, for example progesterone, chlormadinone, norethisterone, di ドロゲ sterone or these salt, or these derivative, buserelin or its salt, or its derivative, male hormone or its salt, or its derivative, for example testosterone, full oxy scalpel terrorist ン a peptide and a protein way, epitiostanol or these salt, or these derivative, protein assimilation steroid, for example scalpel タ cinder ン, スタ cinder l#zo-x (INN1223) or these salt, or these derivative, hypothalamus hormone or its salt, or its derivative, for example gonadorelin, protirelin, ソマ pick-up phosphorus, corticorelin or these salt, or these derivative, anterior pituitary gland hormone or its salt, or its derivative, for example human growth hormone, somatropin or these salt, or these derivative, calcium metabolism medicine or its salt, or its derivative, adenocorticotrophic hormone or its salt, or its derivative, gonadotropic hormone or its derivative, for example placenta characteristic gonadotropic hormone, pituitary gland gonadotropic hormone, blood serum characteristic gonadotropic hormone or these salt, or leaf hormone or its salt, or its derivative, for example oxytocin, vasopressin, desmo pre syn after these derivative, ovulation inducement medicine or its salt, or its derivative, pituitary gland or These salt, or these derivative, thyroid hormone or its salt, or its derivative, for example drying thyroid, calcitonin, calcitonin salmon, elcatonin or these salt, or these derivative, saliva gland hormone, pancreas hormone or its salt, or its derivative, for example glucagon, insulin or these salt, or these derivative, anti-thyroid medicines, naturetic peptide or the related substance, or its derivative, leuporelin (INN5025) or its salt, or its derivative, melanin cell stimulating hormone or its salt, or its derivative; jp11, nandrolone, oxymetholone, metenolone

Or neuropeptide, for example endo Lu fin or related substance, or its derivative, enkephalin or that related substance, or its derivative, neo endo Lu fin or related

導体、ネオエンドルフィンまたはその関連物質、またはその誘導体、サブスタンス P またはその関連物質、またはその誘導体、ニューロキニンまたはその関連物質、またはその誘導体、ニューロジンまたはその関連物質、またはその誘導体、ボンベジン、ソマトスタチンまたはこれらの塩、またはこれらの誘導体、コレストキニン-8、ガストリン、VIP、モチリン、セクレチン、アンギオテンシンまたはその関連物質、またはその誘導体、ブラジキニン、キヌリン、ニューロテンシン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、デルタ睡眠誘発ペプチド、ニューロペプチド Y;あるいは高分子量物質、例えば、イヌリン、デキストランまたはその塩、またはその誘導体、ヘパリンまたはその塩、またはその誘導体、免疫抑制薬またはその塩、またはその誘導体、例えば、シクロスポリン、FK506、グスベリムスまたはこれらの塩、またはこれらの誘導体、免疫賦活(強化)薬またはその塩、またはその誘導体、例えば、インターフェロンまたはその塩、またはその誘導体、糖類、繊維質、ヒアルロン酸、アルブミン、グロブリン、ポリアミノ酸;あるいは代謝酵素、分解酵素またはこれらの塩、またはこれらの誘導体;あるいはサイトカイン、例えば、インターロイキン類、腫瘍壊死因子、コロニ-刺激因子、例えば、顆粒球・マクロファージ刺激因子、顆粒球刺激因子、エリスロポエチン、増殖因子、例えば、上皮増殖因子、線維芽細胞増殖因子、神経増殖因子、血小板由来増殖因子、インスリン様増殖因子;あるいはエイコサノイド、例えば、プロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエンまたはこれらの関連物質および誘導体;あるいはビタミン薬、例えば、脂溶性ビタミンまたはその塩、またはその誘導体、水溶性ビタミンまたはその塩、またはその誘導体が挙げられる。

【0008】

本発明で用いられるアルギニンとしては、好ましくはL-アルギニンが挙げられ、その配合量、すなわち経粘膜吸収薬物とともに用いられる場合の処方物全体に対する配合量(以下、配合量とは、このような配合量を意味している。)は一般に、0.5~20.0w/v%、好ましくは1.0~10.0w/v%、特に3.0~7.0w/v%である。

【0009】

本発明で用いられるアルギニンのポリ体、すなわちポリアルギニンとしては、ポリ-L-アルギニンが挙げられ、その分子量は一般に1,000~1,000,000、好ましくは5,000~150,000であり、また、その配合量は一般に0.01~10w/v%、好ましくは0.1~5.0w/v%、特に0.5~2.0w/v%である。

substance, or its derivative, substance P or the related substance, or its derivative, neurokinin or that related substance, or its derivative, neuro gin or related substance, or its derivative, gas cylinder gin, somatostatin or these salt, or these derivative, cholest kinin-8, gastrin, VIP, モ dust ン, セ clay tin, angiotensin or related substance, or its derivative, bradykinin, queue Torr fin, neuro ten syn, calcitonin gene related peptide, delta sleep inducement peptide, neuropeptide Y; or high molecular weight substance, for example inulin, dextran or its salt, or its derivative, heparin (INN392) or its salt, or its derivative, immunosuppressant or its salt, or its derivative, for example ciclosporin, FK506, グスベリムス or these salt, or these derivative, immunity activation (Strengthening) medicine or its salt, or its derivative, for example interferon or its salt, or its derivative, saccharides, fibrous, hyaluronic acid, albumin, globulin, poly amino acid; or metabolism enzyme, hydrolase or these salt, or these derivative; or cytokine, for example interleukin, tumor necrosis factor, colony-stimulating factor, for example granulocyte * macrophage stimulating factor, granulocyte stimulating factor, erythropoietin, growth factor, for example epithelium growth factor, fibroblast growth factor, nerve growth factor, blood platelet derivative growth factor, insulin way growth factor; or eicosanoid, for example prostaglandin, thromboxane, leucotriene or these related substance and derivative; or vitamin medicine, you can list for example lipid-soluble vitamin or its salt, or its derivative, water-soluble vitamin or its salt, or its derivative.

【0008】

blended amount (Below, blended amount, this kind of blended amount is meant.) for formulation entirety when preferably L-arginine is listed as arginine which is used with this invention, with that blended amount, namely transmucosal absorption drug is used generally, is 0.5 - 20.0 w/v%, preferably 1.0~10.0 w/v%, especially 3.0 - 7.0 w/v%.

【0009】

You can list poly L-arginine as poly body, namely poly arginine of the arginine which is used with this invention, as for that molecular weight generally 1,000- 1,000,000, with preferably 5,000~150,000 , in addition, that blended amount is 0.01 - 10 w/v%, preferably 0.1~5.0 w/v%, especially 0.5 - 2.0 w/v% generally.

0.5~2.0w/v%である。

【0010】

本発明で用いられるアルギニンの塩としては、塩酸塩および硫酸塩が挙げられ、その配合量は一般に 0.01~10.0w/v%、好ましくは 0.1~5.0w/v%である。

【0011】

本発明で用いられるアルギニンポリ体の塩としては、塩酸塩および硫酸塩が挙げられ、そのうちポリ-L-アルギニンの塩酸塩または硫酸塩が好ましく、その分子量は一般に 1,000~1,000,000、好ましくは 5,000~150,000 であり、また、その配合量は一般に 0.01~10.0w/v%、好ましくは 0.1~5.0w/v%、特に 0.5~2.0w/v%である。

【0012】

本発明で用いられるアルギニンそのものの誘導体としては、例えば、そのアミノ基がカルボン酸または糖類の残基で置換されたものが挙げられ、その分子量は一般に 100~500 であり、また、その配合量は一般に 0.01~10.0w/v%、好ましくは 0.1~5.0w/v%である。

【0013】

本発明で用いられるポリアルギニンの誘導体としては、その C 末端または N 末端、またはこの両末端に官能基が導入されたものが挙げられ、その分子量は一般に 1,000~1,000,000、好ましくは 5,000~150,000 であり、また、その配合量は一般に 0.01~10.0w/v%、好ましくは 0.1~5.0w/v%である。

【0014】

本発明に係わるアルギニンおよび上述のような種々のアルギニン誘導体は単独で、あるいは 2 種以上組み合わせて用いることができる。

【0015】

本発明による経粘膜吸収助剤は鼻粘膜、眼粘膜、口腔粘膜、肺粘膜、膣粘膜、消化管粘膜、例えば、胃粘膜、小腸粘膜、大腸粘膜、直腸粘膜からの難吸収性薬物の吸収の促進に好都合に用いることができる。

【0016】

本発明による経粘膜吸収助剤は粉末のまま、あるいは生理食塩液、緩衝液または他の溶媒

[0010]

You can list hydrochloride and sulfate as salt of arginine which is used with this invention, that blended amount is 0.01 - 10.0 w/v%, preferably 0.1~5.0 w/v% generally.

[0011]

You can list hydrochloride and sulfate as salt of arginine poly body which is used with this invention, hydrochloride or sulfate of poly L-arginine among those is desirable, as for that molecular weight generally 1,000 - 1,000,000, with preferably 5,000~150,000, in addition, that blended amount is 0.01 - 10.0 w/v%, preferably 0.1~5.0 w/v%, especially 0.5 - 2.0 w/v% generally.

[0012]

You can list those where that amino group of for example is substituted with residue of carboxylic acid or saccharides as derivative of arginine itself which is used with this invention, as for that molecular weight generally with 100 - 500, in addition, that blended amount is 0.01 - 10.0 w/v%, preferably 0.1~5.0 w/v% generally.

[0013]

That C-terminal or N terminal, or you can list those where functional group is introduced into this both ends as derivative of poly arginine which is used with this invention, as for that molecular weight generally 1,000 - 1,000,000, with preferably 5,000~150,000, in addition, that blended amount is 0.01 - 10.0 w/v%, preferably 0.1~5.0 w/v% generally.

[0014]

An arginine and above-mentioned, with alone, or 2 kinds or more combining, you can use kind of various arginine derivative which relates to this invention.

[0015]

With this invention you can use for conducive transmucosal absorption aid in promotion of absorption of poorly absorbed drug from nasal mucosa, ophthalmic mucous membrane, oral mucosa, lung mucosa, vaginal mucosa, alimentary canal mucosa, for example gastric mucosa, small intestine mucous membrane, intestine mucous membrane and rectum mucous membrane.

[0016]

In way, or physiological saline, buffer or other are a powder solvent melting or dispersing, or, you can use transmucosal

に溶解または分散させて用いることができる。

【0017】

本発明による経粘膜吸収助剤は、薬物以外に、賦形剤、例えば、多糖類、セルロースまたはその誘導体;結合剤、例えば、セルロースまたはその誘導体;崩壊剤、例えば、乳糖、セルロースまたはその誘導体のうちのいずれか1種または2種以上と併用することができる。

【0018】

本発明による経粘膜吸収助剤は医療用の液剤、スプレー剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤または坐薬に加えることができる。

【0019】

本発明による経粘膜吸収助剤は医療用の散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、マイクロスフィア、マイクロカプセル、ナノスフィアおよびナノカプセルの基剤組成物または内封組成物として用いることができる。

【0020】

【実施例】

ついで、実施例を挙げて本発明を詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されない。

【0021】

実施例 1

難吸収性薬物としてフルオロセインイソチオシアネートデキストラン (FITC-dextran, 分子量:4,400,FD-4)を用い、これを本発明による経粘膜吸収助剤であるアルギニンポリ体の塩酸塩を溶解させた生理食塩液に加えることによって、表 1、表 4、表 7 および表 10 に示される処方組成物をそれぞれ調製した。

【0022】

absorption aid with this invention .

【0017】

Other than drug, it can jointly use transmucosal absorption aid, with any one, two or more kinds among diluting agent, for example polysaccharide, cellulose or its derivative; binder, for example cellulose or its derivative; disintegrator, for example lactose, cellulose or its derivative with this invention .

【0018】

It adds transmucosal absorption aid to liquid, spray, cream agent, ointment, gel agent or suppository medical application with this invention , it is possible .

【0019】

You can use transmucosal absorption aid with this invention powder, granule, tablets, capsules, Micros fear medical application, as microcapsule, nano staple fiber いあ and base composition or inside seal composition of nanocapsule.

【0020】

【Working Example(s)】

Next, listing Working Example, you explain this invention in detail, but the this invention is not limited in these Working Example.

【0021】

Working Example 1

This it adds to physiological saline which melts hydrochloride of arginine poly body which is a transmucosal absorption aid with this invention , making use of fluorecein isothiocyanate dextran (FITC-de xtran, molecular weight:4,400,FD-4) as the poorly absorbed drug, composition of formulation which is shown in Table 1, Table 4, Table 7 and the Table 10 by , was manufactured respectively.

【0022】

		表 Chart			
	本発明 this invention	本発明 this invention	本発明 比較 this invention comparison		脈内投与 Dosage inside vein
	組成物1 組成物2 組成物3 組成物1 組成物1				

	composition one	composition thing 2	sets forming thing 3	sets forming thing one	composition ones 1
塩酸ポリ-L-アルギニン(分子量: 45,500)	0.05	0.25	0.5	0	0
hydrochloric acid poly L-arginine (molecular weight:45,500)	0.05	0.25	0.5	0	0
FD-4	20	20	20	20	0.25
FD - 4	20	20	20	20	0.25
生理食塩液	79.95	79.75	79.5	80	99.75
physiological saline	79.95	79.75	79.5	80	99.75

ウイスター系ラットを麻酔し、本発明組成物 1~3 または比較組成物 1 が結腸部内に貯留されるように外科的処置を施してループを作製した後、これらの組成物のいずれか 1ml をループ内に投与した。

結腸粘膜から吸収された FD-4 の血中濃度を経時的に測定した。

また、生物学的利用率を求めるため、20 分の 3.3 量の FD-4 を含む生理食塩液 400 μ l を静脈より投与した。

これらの結果は表 2 に示され、また、この結果に基づいて算出された薬動学的パラメータは表 3 に示される。

【0023】

表 2

血中濃度(μ g/ml)

本発明 本発明 本発明 比較 静脈内投与

時間(分) 組成物 1 組成物 2 組成物 3 組成物 1 組成物 1

1	——	——	——	——	42.128
5	——	——	——	——	15.562
10	0.823	0.534	0.603	0.065	——
20	1.023	2.353	2.175	——	4.497
30	0.958	3.454	4.180	0.091	3.259
45	0.634	2.814	3.368	——	2.121
60	0.436	1.851	2.640	0.150	1.465

narcotic it did Wistar rat, as this invention composition 1~3 or comparative composition 1 is stored on colon circles, administering surgical procedure, after producing loop, it prescribed any 1 ml of these composition inside loop.

blood concentration of FD-4 which was absorbed from colon mucous membrane was measured in timewise.

In addition, in order to seek bioavailability, physiological saline 400 μ l which includes FD-4 of 3.3 quantity of 20 min was prescribed from the vein.

These results are shown in Table 2, in addition, medicinedynamic study parameter which was calculated of as a result on basis shown in Table 3.

【0023】

Table 2

blood concentration (μ g/ml)

this invention this invention this invention relative intravenous administration

time (min) composition one composition thing 2 sets forming thing 3 sets forming thing one composition ones 1

1	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	42.128
5	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	15.562
10	0.823	0.534	0.603	0.065	X	X						
20	1.023	2.353	2.175	X	X	X						4.497
30	0.958	3.454	4.180	0.091	3.259							
45	0.634	2.814	3.368	X	X	X						2.121
60	0.436	1.851	2.640	0.150	1.465							

90 0.283 1.069 1.838 ——— 0.796

120 0.229 0.785 1.552 0.214 0.453

180 0.187 0.544 1.016 0.157 0.166

240 0.153 0.411 0.671 0.142 0.097

表 3

 C_{max} T_{max} AUC F

(μg/ml) (分) (μg/ml・分) (%)

本発明組成物 1 1.31 23.3 84.7 3.1

本発明組成物 2 3.45 30.0 268.2 9.7

本発明組成物 3 4.35 33.0 353.0 12.8

比較組成物 1 0.23 ——— 37.0 1.3

900.2831.0691.838 X X X 0.796

1200.2290.7851.5520.2140.453

1800.1870.5441.0160.1570.166

2400.1530.4110.6710.1420.097

Table 3

 C_{max} T_{max} AUC F

(μg/ml) (Amount) (μg/ml * amount) (%)

this invention composition 1 1.31 23.3 84.7 3.1

this invention composition 2 3.45 30.0 268.2 9.7

this invention composition 3 4.35 33.0 353.0 12.8

comparative composition 1 0.23 ——— 37.0 1.3

静脈内投与組成物1 ——— * :最高血中濃度 ** :最高血中濃度到達時間	455.3			——
intravenous administration composition 1 ——— *:maximum blood concentration **:maximum blood concentration attainment time	455.3			X X
* * * :血中濃度-時間曲線下面積・・・0分から240分までの時間に				
From ***:blood concentration - time curve lower face product *** 0 min to time to 240 min				
ついて計算で求めた。				
Being attached, it sought in calculation.				

【0024】

****:生物学的利用率・・・下記の式に従って求めた。

【0025】

生物学的利用率(F,%)=本発明組成物または比較組成物の AUC÷(静脈内投与組成物の AUC × 20/3.3) × 100

表2および表3に示される結果から明らかなように、塩酸ポリ-L-アルギニンを含む本発明組成物 1~3 は、塩酸ポリ-L-アルギニンを含まない比較組成物 1 よりもFD-4 の血中濃度が高くなって、その血中濃度は240分の試験時間に至るまで持続し、優れた経粘膜吸収促進作用を有することが分かる。

それに加えて、本発明組成物 3 による FD-4 の血中濃度-時間曲線下面積(AUC)および生物学的利用率(F)は、それぞれ比較組成物 1 によるFD-4 の AUC および F の約 10 倍まで増加し、それによって様々な薬物の薬理効果が高めら

【0024】

Following to ****:bioavailability * * * below-mentioned system, it sought.

【0025】

bioavailability (F,%) =this invention composition or AUC/ (AUCX 20/3.3 of intravenous administration composition) X 100 of comparative composition

As been clear from result which is shown in Table 2 and Table 3, this invention composition 1~3 which includes hydrochloric acid poly L-arginine blood concentration of FD-4 becoming high in comparison with comparative composition 1 which does not include hydrochloric acid poly L-arginine, until the test time of 240 min persistent does blood concentration, possesses transmucosal absorption promotion action which is superior, understands .

In addition to that, with this invention composition 3 blood concentration-time curve lower face product of FD-4 (AUC) and bioavailability (F) with respective comparative composition 1 increases to AUC of the FD-4, and approximately 10 times of F can raise pharmacological effect

れることが予測される。

of various drug with that it is estimated .

【0026】

【0026】

実施例 2

Working Example 2

			表4 Table 4		
	本発明 this invention	本発明 this invention	本発明 比較 this invention comparison	脈内投与 Dosage inside vein	
	組成物4 組成物5 組成物6 組成物1 組成物1 composition 4 sets forming thing 5 sets forming thing 6 composition one composition ones 1				
塩酸ポリ- L- アルギニン(分子量: 45,500)	0.05	0.25	0.5	0	0
hydrochloric acid poly L-arginine (molecular weight:45,500)	0.05	0.25	0.5	0	0
FD-4	20	20	20	20	0.25
FD - 4	20	20	20	20	0.25
生理食塩液	79.95	79.75	79.5	80	99.75
physiological saline	79.95	79.75	79.5	80	99.75

ウイスター系ラットを麻酔し、本発明組成物4~6または比較組成物1が十二指腸部内に貯留されるように外科的処置を施してループを作製した後、これらの組成物のいずれか1mlをループ内に投与した。

十二指腸粘膜から吸収されたFD-4の血中濃度を経時的に測定した。

また、生物学的利用率を求めるため、20分の3.3量のFD-4を含む生理食塩液400 μ lを静脈より投与した。

これらの結果は表5に示され、また、この結果に基づいて算出された薬動学的パラメータは表6に示される。

【0027】

表5

narcotic it did Wistar rat, as this invention composition 4~6 or comparative composition 1 is stored on duodenum circles, administering surgical procedure, after producing loop, it prescribed any 1 ml of these composition inside loop.

blood concentration of FD-4 which was absorbed from duodenum mucous membrane was measured in timewise.

In addition, in order to seek bioavailability, physiological saline 400 μ l which includes FD-4 of 3.3 quantity of 20 min was prescribed from the vein.

These results are shown in Table 5, in addition, medicodynamic study parameter which was calculated of as a result on basis shown in Table 6.

【0027】

Table 5

血中濃度(μ g/ml)

本発明 本発明 本発明 比較 静脈内投与

時間(分) 組成物 4 組成物 5 組成物 6 組成物
1 組成物 1

1 ———— 42.128

5 ———— 15.562

10 1.647 2.652 2.580 0.073 ————

20 1.602 3.574 3.909 0.438 4.497

30 1.485 3.810 4.548 0.757 3.259

45 1.486 3.897 4.950 0.929 2.121

60 1.454 4.180 5.011 0.878 1.465

90 1.423 4.220 4.768 0.707 0.796

120 1.489 3.799 3.924 0.633 0.453

180 1.579 2.293 2.218 0.489 0.166

240 1.699 1.619 1.729 0.430 0.097

表 6

 C_{max} T_{max} AUC F (μ g/ml) (分) (μ g/ml \cdot 分) (%)

本発明組成物 4 1.68 15.0 361 13.1

blood concentration (μ g/ml)this invention this invention this invention relative
intravenous administrationtime (min) composition 4 sets forming thing 5 sets forming
thing 6 composition one composition ones 1

1 X X X X X X X X X X X 42.128

5 X X X X X X X X X X X 15.562

10 1.647 2.652 2.580 0.073 X X

20 1.602 3.574 3.909 0.438 4.497

30 1.485 3.810 4.548 0.757 3.259

45 1.486 3.897 4.950 0.929 2.121

60 1.454 4.180 5.011 0.878 1.465

90 1.423 4.220 4.768 0.707 0.796

120 1.489 3.799 3.924 0.633 0.453

180 1.579 2.293 2.218 0.489 0.166

240 1.699 1.619 1.729 0.430 0.097

Table 6

 C_{max} T_{max} AUC F (μ g/ml) (Amount) (μ g/ml \cdot amount) (%)

this invention composition 4 1.68 15.0 361 13.1

本発明組成物5 4.49 53.8		746	27.0
this invention composition 5 4.49 53.8		746	27.0
本発明組成物6 5.14 63.8		889	32.2
this invention composition 6 5.14 63.8		889	32.2
比較組成物1 0.855 ————		139	5.0
comparative composition 1 0.855 ————		139	5.0
静脈内投与組成物1 ———— * : 最高血中濃度 ** : 最高血中濃度到達時間		455.3	—
intravenous administration composition 1 ———— *: maximum blood concentration **: maximum blood concentration attainment time		455.3	X X
* * * : 血中濃度-時間曲線下面積...0分から240分までの時間に			
From ***: blood concentration - time curve lower face product *** 0 min to time to 240 min			

ついて計算で求めた。

Being attached, it sought in calculation.

[0028]

****:生物学的利用率・・・下記の式に従って求めた。

[0029]

生物学的利用率(F,%)=本発明組成物または比較組成物の AUC÷(静脈内投与組成物の AUC × 20/3.3) × 100

表5および表6に示される結果から明らかなように、塩酸ポリ-L-アルギニンを含む本発明組成物4-6は、塩酸ポリ-L-アルギニンを含まない比較組成物1よりもFD-4の血中濃度が高くなって、その血中濃度は240分の試験時間に至るまで持続し、優れた経粘膜吸収促進作用を有することが分かる。

それに加えて、本発明組成物6によるFD-4の血中濃度-時間曲線下面積(AUC)および生物学的利用率(F)は、それぞれ比較組成物1によるFD-4のAUCおよびFの約6倍まで増加し、それによって様々な薬物の薬理効果が高められることが予測される。

[0030]

実施例3

[0028]

Following to ****:bioavailability * * * below-mentioned system, it sought.

[0029]

bioavailability (F,%) =this invention composition or AUC/ (AUCX 20/3.3 of intravenous administration composition) X 100 of comparative composition

As been clear from result which is shown in Table 5 and Table 6, this invention composition 4-6 which includes hydrochloric acid poly L-arginine blood concentration of FD-4 becoming high in comparison with comparative composition 1 which does not include hydrochloric acid poly L-arginine, until the test time of 240 min persistent does blood concentration, possesses transmucosal absorption promotion action which is superior, understands .

In addition to that, with this invention composition 6 blood concentration-time curve lower face product of FD-4 (AUC) and bioavailability (F) with respective comparative composition 1 AUC and F of the FD-4 approximately increases up to 6 -fold, can raise pharmacological effect of various drug with that it is estimated .

[0030]

Working Example 3

			表7 Table 7		
	本発明 this invention	本発明 this invention	本発明 比較 this invention comparison	脈内投与 Dosage inside vein	
	組成物7 組成物8 組成物9 組成物1 組成物1 composition 7-set forming thing 8 composition 9 composition one composition ones 1				
塩酸ポリ- L- アルギニン(分子量:45,500) hydrochloric acid poly L-arginine (molecular weight:45,500)	0.05 0.05	0.25 0.25	0.5 0.5	0 0	0 0

FD-4	20	20	20	20	0.25
FD - 4	20	20	20	20	0.25
生理食塩液	79.95	79.75	79.5	80	99.75
physiological saline	79.95	79.75	79.5	80	99.75

ウイスター系ラットを麻酔し、本発明組成物 7~9 または比較組成物 1 が空腸部内に貯留されるように外科的処置を施してループを作製した後、これらの組成物のいずれか 1ml をループ内に投与した。

空腸粘膜から吸収された FD-4 の血中濃度を経時的に測定した。

また、生物学的利用率を求めるため、20 分の 3.3 量の FD-4 を含む生理食塩液 400 μ l を静脈より投与した。

これらの結果は表 8 に示され、また、この結果に基づいて算出された薬動学的パラメータは表 9 に示される。

【0031】

表 8

血中濃度 (μ g/ml)

本発明 本発明 本発明 比較 静脈内投与

時間(分) 組成物 7 組成物 8 組成物 9 組成物 1 組成物 1

1 ———— 42.128

5 ———— 15.562

10 3.423 2.676 1.975 0.295 ————

20 3.318 4.027 4.074 ———— 4.497

30 2.737 5.039 5.038 0.495 3.259

45 2.058 5.616 5.815 ———— 2.121

60 1.655 5.618 6.230 0.548 1.465

90 0.990 4.543 6.163 ———— 0.796

120 0.744 2.947 5.106 0.490 0.453

180 0.489 1.140 2.374 0.442 0.166

240 0.290 0.634 1.069 0.355 0.097

表 9

C_{max} T_{max} AUC F

narcotic it did Wistar rat, as this invention composition 7~9 or comparative composition 1 is stored on duodenum circles, administering surgical procedure, after producing loop, it prescribed any 1 ml of these composition inside loop.

blood concentration of FD-4 which was absorbed from duodenum mucous membrane was measured in timewise.

In addition, in order to seek bioavailability, physiological saline 400 μ l which includes FD-4 of 3.3 quantity of 20 min was prescribed from the vein.

These results are shown in Table 8, in addition, medicinedynamic study parameter which was calculated of as a result on basis shown in Table 9.

[0031]

Table 8

blood concentration (μ g/ml)

this invention this invention this invention relative intravenous administration

time (min) composition 7-set forming thing 8 composition 9 composition one composition ones 1

1 X X X X X X X X X X X 42.128

5 X X X X X X X X X X X 15.562

10 3.423 2.676 1.975 0.295 X X

20 3.318 4.027 4.074 X X X 4.497

30 2.737 5.039 5.038 0.495 3.259

45 2.058 5.616 5.815 X X X 2.121

60 1.655 5.618 6.230 0.548 1.465

90 0.990 4.543 6.163 X X X 0.796

120 0.744 2.947 5.106 0.490 0.453

180 0.489 1.140 2.374 0.442 0.166

240 0.290 0.634 1.069 0.355 0.097

Table 9

C_{max} T_{max} AUC F

(μ g/ml) (分)	(μ g/ml・分)				(%)
(;mu g/ml) (Amount)	(;mu g/ml * amount)				(%)
本発明組成物7 3.52 15.0		271			9.8
this invention composition 7 3.52 15.0		271			9.8
本発明組成物8 5.83 52.5		697			25.2
this invention composition 8 5.83 52.5		697			25.2
本発明組成物9 6.55 80.0		941			34.0
this invention composition 9 6.55 80.0		941			34.0
比較組成物1 0.584 —		99.9			3.6
comparative composition 1 0.584 —		99.9			3.6
静脈内投与組成物1 ——— * :最高血中濃度 ** :最高血中濃度到達時間 intravenous administration composition 1 ——— *:maximum blood concentration **:maximum blood concentration attainment time		455.3			—
		455.3			X X
* * * : 血中濃度一時間曲線下面積・・・0分から240分までの時間に From ***:blood concentration - time curve lower face product *** 0 min to time to 240 min					
ついて計算で求めた。					
Being attached, it sought in calculation.					

【0032】

****:生物学的利用率・・・下記の式に従って求めた。

【0033】

生物学的利用率(F,%)=本発明組成物または比較組成物の AUC÷(静脈内投与組成物の AUC × 20/3.3) × 100

表8および表9に示される結果から明らかなように、塩酸ポリ-L-アルギニンを含む本発明組成物7-9は、塩酸ポリ-L-アルギニンを含まない比較組成物1よりもFD-4の血中濃度が高くなって、その血中濃度は240分の試験時間に至るまで持続し、優れた経粘膜吸収促進作用を有することが分かる。

【0032】

Following to ****:bioavailability * * * below-mentioned system, it sought.

【0033】

bioavailability (F,%) = this invention composition or AUC / (AUCX 20/3.3 of intravenous administration composition) X 100 of comparative composition

As been clear from result which is shown in Table 8 and the Table 9, this invention composition 7-9 which includes hydrochloric acid poly L-arginine blood concentration of FD-4 becoming high in comparison with comparative composition 1 which does not include the hydrochloric acid poly L-arginine, until test time of 240 min persistent does blood concentration, possesses transmucosal absorption promotion action which is superior to comparative composition 1.

それに加えて、本発明組成物 9 による FD-4 の血中濃度-時間曲線下面積(AUC)および生物学的利用率(F)は、それぞれ比較組成物 1 による FD-4 の AUC および F の約 10 倍まで増加し、それによって様々な薬物の薬理効果が高められることが予測される。

【0034】

実施例 4

promotion action which is superior, understands.

In addition to that, with this invention composition 9 blood concentration-time curve lower face product of FD-4 (AUC) and bioavailability (F) with respective comparative composition 1 increases to AUC of the FD-4, and approximately 10 times of F can raise pharmacological effect of various drug with that it is estimated.

[0034]

Working Example 4

			表 10		
			Table 10		
	本発明	本発明	本発明 比較	脈内投与	
	this invention	this invention	this invention comparison	Dosage inside vein	
	組成物 10 組成物 11 組成物 12 組成物 1 組成物 1				
	composition 10 composition 1 one composition thing 12 sets forming thing one composition ones 1				
塩酸ポリ- L- アルギニン(分子量: 45,500)	0.05	0.25	0.5	0	0
hydrochloric acid poly L-arginine (molecular weight:45,500)	0.05	0.25	0.5	0	0
FD-4	20	20	20	20	0.25
FD - 4	20	20	20	20	0.25
生理食塩液	79.95	79.75	79.5	80	99.75
physiological saline	79.95	79.75	79.5	80	99.75

ウイスター系ラットを麻酔し、本発明組成物 10~12 または比較組成物 1 が回腸部内に貯留されるように外科的処置を施してループを作製した後、これらの組成物のいずれか 1ml をループ内に投与した。

回腸粘膜から吸収された FD-4 の血中濃度を経時的に測定した。

また、生物学的利用率を求めるため、20 分の 3.3 量の FD-4 を含む生理食塩液 400 μ l を静脈より投与した。

narcotic it did Wistar rat, as this invention composition 10~12 or comparative composition 1 is stored on ileum circles, administering surgical procedure, after producing loop, it prescribed any 1 ml of these composition inside loop.

blood concentration of FD-4 which was absorbed from ileum mucous membrane was measured in timewise.

In addition, in order to seek bioavailability, physiological saline 400 μ l which includes FD-4 of 3.3 quantity of 20 min was prescribed from the vein.

これらの結果は表 11 に示され、また、この結果に基づいて算出された薬動学的パラメータは表 12 に示される。

【0035】

表 11

血中濃度 (μ g/ml)

本発明 本発明 本発明 比較 静脈内投与

時間(分) 組成物 10 組成物 11 組成物 12 組成物 1 組成物 1

1 ———— 42.128

5 ———— 15.562

10 4.666 2.613 2.336 0.163 ————

20 5.014 6.435 6.897 ———— 4.497

30 4.536 9.967 9.755 0.157 3.259

45 3.586 9.843 10.278 ———— 2.121

60 2.999 8.698 9.510 0.153 1.465

90 2.139 5.317 7.992 ———— 0.796

120 1.492 2.745 5.533 0.105 0.453

180 0.884 0.866 2.452 0.097 0.166

240 0.725 0.296 1.328 0.084 0.097

These results are shown in Table 11, in addition, medicinedynamic study parameter which was calculated of as a result on basis shown in Table 12.

【0035】

Table 11

blood concentration (μ g/ml)

this invention this invention this invention relative intravenous administration

time (min) composition 10 composition 1 one composition thing 12 sets forming thing one composition ones 1

1 X X X X X X X X X X X 42.128

5 X X X X X X X X X X X 15.562

10 4.666 2.613 2.336 0.163 X X

20 5.014 6.435 6.897 X X X 4.497

30 4.536 9.967 9.755 0.157 3.259

45 3.586 9.843 10.278 X X X 2.121

60 2.999 8.698 9.510 0.153 1.465

90 2.139 5.317 7.992 X X X 0.796

120 1.492 2.745 5.533 0.105 0.453

180 0.884 0.866 2.452 0.097 0.166

240 0.725 0.296 1.328 0.084 0.097

表 12				
Table 12				
Cmax * Tmax *	AUC***			F****
Cmax * Tmax *	AUC***			F****
(μ g/ml) (分)	μ g/ml * 分)			(%)
(μ g/ml) (Amount)	μ g/ml * amount)			(%)
本発明組成物 10 5.45 20.0	553			20.0
this invention composition 10 5.45 20.0	553			20.0
本発明組成物 11 10.3 33.8	902			32.6

this invention composition 1 110.3 33.8		902		32.6	
本発明組成物 12 10.3 40.0		1258		45.5	
this invention composition 12 10.3 40.0		1258		45.5	
比較組成物 1 0.206 —		26.6		1.3	
comparative composition 1 0.206 —		26.6		1.3	
静脈内投与組成物 1 ———— * : 最高血中濃度 * * : 最高血中濃度到達時間 intravenous administration composition 1 ———— *: maximum blood concentration **: maximum blood concentration attainment time		455.3		—	
		455.3		X X	
* * * : 血中濃度—時間曲線下面積・・・0分から240分までの時間に From ***: blood concentration - time curve lower face product *** 0 min to time to 240 min					
ついて計算で求めた。					
Being attached, it sought in calculation.					

【0036】

****: 生物学的利用率・・・下記の式に従って求めた。

【0037】

生物学的利用率(F,%)=本発明組成物または比較組成物の AUC÷(静脈内投与組成物の AUC × 20/3.3) × 100

表 11 および表 12 に示される結果から明らかのように、塩酸ポリ-L-アルギニンを含む本発明組成物 10~12 は、塩酸ポリ-L-アルギニンを含まない比較組成物 1 よりも FD-4 の血中濃度が高くなって、その血中濃度は 240 分の試験時間に至るまで持続され、優れた経粘膜吸収促進作用を有することが分かる。

それに加えて、本発明組成物 12 による FD-4 の血中濃度-時間曲線下面積(AUC)および生物学的利用率(F)は、それぞれ比較組成物 1 による FD-4 の AUC および F の約 40 倍まで増加し、それによって様々な薬物の薬理効果が高められることが予測される。

【0038】

【0036】

Following to ****: bioavailability * * * below-mentioned system, it sought.

【0037】

bioavailability (F,%) = this invention composition or AUC / (AUCX 20/3.3 of intravenous administration composition) X 100 of comparative composition

As been clear from result which is shown in Table 11 and the Table 12, as for this invention composition 10~12 which includes hydrochloric acid poly L-arginine, blood concentration of the FD-4 becoming high in comparison with comparative composition 1 which does not include hydrochloric acid poly L-arginine, as for blood concentration until test time of 240 min the persistent it is done, it possesses transmucosal absorption promotion action which is superior, understands.

In addition to that, with this invention composition 12 blood concentration-time curve lower face product of FD-4 (AUC) and bioavailability (F) with respective comparative composition 1 increases to AUC of the FD-4, and approximately 40 times of F can raise pharmacological effect of various drug with that it is estimated.

【0038】

実施例 5

下記の表 13 に示される処方に従って、アルギニンのポリ体を溶解させた生理食塩液からなる本発明組成物 13 を調製するとともに、表 13 に示される濃度のインスリン水溶液をそれぞれ調製した。

【0039】

Working Example 5

Following to formulation which is shown in below-mentioned Table 13, asit manufactures this invention composition 13 which consists of physiological saline which melts the poly body of arginine, it manufactured insulin aqueous solution of concentration which is shown in Table 13 respectively.

[0039]

	表 13		
	Table 13		
	本発明 比較 静脈内投与		
	this invention relative intravenous administration		
	組成物 13 組成物 2 組成物 2		
	composition 1 3 sets forming thing 2 sets forming ones 2		
塩酸ポリ- L-	0.5	0	0
hydrochloric acid poly L-	0.5	0	0
アルギニン(分 子量:45,500)			
arginine (molecular weight:45,500)			
生理食塩液	99.5	0	0
physiological saline	99.5	0	0
インスリン水溶液	0.0346	0.0346	0.00436
insulin aqueous solution	0.0346	0.0346	0.00436
(mg/ml)			
(mg/ml)			

ウイスター系ラットを麻酔し、本発明組成物 13 または比較組成物 2 が回腸部内に貯留されるように外科的処置を施してループを作製した後、1ml の本発明組成物 13 をループ内に投与し、その 1 時間後にループ内の本発明組成物 13 を 1ml のインスリン水溶液に置き換えた。

比較組成物 2 の場合は、最初から最後まで 1ml のインスリン水溶液のみをループ内に投与した。

narcotic it did Wistar rat, as this invention composition 13 or comparative composition 2 is stored on ileum circles, administering surgical procedure, after producing loop, it prescribed this invention composition 13 of 1 ml inside loop, replaced the this invention composition 13 inside loop to insulin aqueous solution of 1 ml after 1 hour.

In case of comparative composition 2, from first to end only insulin aqueous solution of 1 ml was prescribed inside loop.

血液中のグルコース濃度を経時的に測定した結果は添付図面の図 1 および図 2 示される通りであり、そしてグルコース濃度-時間曲線下面積(AUC)に基づいて、インスリンの吸収に伴うグルコース濃度の減少率(F)を算出した。

また、薬理学的利用率(PA)を求めるため、8 分の 1 量のインスリン水溶液 400 μ l を静脈から投与した。

【0040】

図 1 においては、ラットに上記の静脈内投与と組成物 2 である濃度 0.00436mg/ml のインスリン水溶液 200 μ l を静脈内投与した時の血中グルコース濃度(mg/dl)の経時変化がグラフで示されており、一方、図 2 においては、ラット回腸に比較組成物 2 として表されている濃度 0.0346mg/ml のインスリン水溶液 1ml を投与した時の血中グルコース濃度(mg/dl)の経時変化がグラフで示されていて、この図 2 のグラフには、1ml の本発明組成物 13 をループ内に投与し、その 1 時間後にループ内の本発明組成物 13 をこのインスリン水溶液に置換した場合が●を結んだ線で示され、そしてこのインスリン水溶液 1ml のみを最初から最後までループ内に投与した場合が○を結んだ線で示されている。

【0041】

表 14

AUC*F**PA***

(mg/ml・時間) (%)	(%)	
(mg/ml * time) (%)	(%)	
本発明組成物 13 71.0 32.3	9.9	
this invention composition 13 71.0 32.3	9.9	
比較組成物 2 105 0	0	
comparative composition 2 105 0	0	
静脈内投与組成物 2 56.9 41.0	100	
intravenous administration composition 2 56.9 41.0	100	
* : グルコース血中濃度-時間曲線下面積...0分から2		40分

Result of measuring glucose concentration in blood in timewise as the Figure 1 and Figure 2 of attached figure shown, and calculated decrease (F) of glucose concentration which accompanies absorption of insulin on basis of the glucose concentration-time curve lower face product (AUC).

In addition, in order to seek pharmacological utilization factor (PA), insulin aqueous solution 400 μ l of 1/8 quantity was prescribed from vein.

【0040】

Regarding Figure 1, when intravenous administration doing insulin aqueous solution 200 μ l of the concentration 0.00436 mg/ml which is an above-mentioned intravenous administration composition 2 in rat, prescribing the insulin aqueous solution 1 ml of concentration 0.0346 mg/ml where change over time of blood glucose concentration (mg/dl) is shown with the graph, when is displayed as comparative composition 2 in rat ileum on one hand, regarding Figure 2, change over time of blood glucose concentration (mg/dl) being shown with the graph, It prescribes this invention composition 13 of 1 ml to graph of this Figure 2, inside loop, when after 1 hour this invention composition 13 inside loop is substituted in this insulin aqueous solution * it is shown with line which is tied, and only this insulin aqueous solution 1 ml from first to end is shown with line wherewhen it prescribes inside loop ties 0.

【0041】

Table 14

AUC*F**PA***

From *:glucose blood concentration - time curve lower face product *** 0 min 2						40 min
までの時間について計算で求めた。						
It sought in calculation to concerning time.						

【0042】

**：グルコ-ス減少率・・・下記の式に従って求めた。

【0043】

グルコ-ス減少率(F,%)=100-本発明組成物または比較

組成物の AUC÷(静脈内投与組成物 2 の AUC × 8) × 100

***：薬理学的利用率・・・下記の式に従って求めた。

【0044】

薬理学的利用率(PA,%)=本発明組成物 13 または比較組成物 2 の F÷静脈内投与組成物 2 の F×静脈内投与組成物 2 の投与量÷本発明組成物 13 または比較組成物 2 の投与量 × 100

図 1 と 2 および表 14 に示される結果から明らかに、塩酸ポリ- L- アルギニンを含む本発明組成物 13 を適用した場合には、このような組成物を適用しないで専ら比較組成物 2 のみを適用した場合よりもグルコ-スの血中濃度が低下して、その減少率は 240 分の試験時間に至るまで持続し、この本発明組成物 13、したがって塩酸ポリ- L- アルギニンが優れた経粘膜吸収促進作用を有することが分かる。

それに加えて、インスリン水溶液の粘膜吸収による薬理学的利用率(PA)が 0 であるのに対して、本発明組成物 13 の粘膜吸収によるインスリンの薬理学的利用率(PA)は、静脈内投与組成物 2 の薬理学的利用率(PA)の約 10%に及び、薬理効果の著しい改善が見られた。

【0045】

実施例 6

難吸収性薬物として、互いに分子量の異なるフルオロセインイソチオシアネートデキストラン (FITC-dextran, 分子量(mw):12,400,FD-10,mw:38,260,FD-40,mw:50,700,FD-70,mw:167,000,FD-150)を用い、これを本発明による経粘膜吸収助剤である様々な分子量を有するアルギニンポリ体の塩酸塩を溶解させた生理食塩液に加えることによって、ま

【0042】

Following to **:glucose decrease * * * below-mentioned system, it sought.

【0043】

glucose decrease (F,%) = 100 -this invention composition or comparison

AUC/ (AUCX 8 of intravenous administration composition 2) X 100 of composition

Following to ***:pharmacological utilization factor * * * below-mentioned system, it sought.

【0044】

pharmacological utilization factor (PA,%) =this invention composition 13 or dose/this invention composition 13 of FX intravenous administration composition 2 of F/intravenous administration composition 2 of comparative composition 2 or dose X 100 of comparative composition 2

As been clear from result which is shown in Figure 1 and 2 and Table 1 4, when this invention composition 13 which includes hydrochloric acid poly L-arginine is applied, notapplying this kind of composition, blood concentration of glucose decreasing incomparison with when exclusively it applies only comparative composition 2, until the test time of 240 min persistent it does decrease, It possesses transmucosal absorption promotion action where this this invention composition 13、 therefore the hydrochloric acid poly L-arginine is superior understands.

pharmacological utilization factor (PA) of insulin reached approximately to 10% of pharmacological utilization factor (PA)of intravenous administration composition 2 with mucosa absorption of this invention composition 13 in addition to that,pharmacological utilization factor (PA) 0 vis-a-vis being with mucosa absorption of insulin aqueous solution,could see improvement where pharmacological effect is considerable.

【0045】

Working Example 6

This it adds to physiological saline which melts hydrochloride of arginine poly bodywhich possesses various molecular weight which are a transmucosal

た、この塩酸塩を加えないことによって、表 15、表 18、表 21 および表 24 に示される処方の本発明組成物 14~16、比較組成物 3 および静脈内投与組成物 3 をそれぞれ調製した。

absorption aid with the this invention , as poorly absorbed drug, making use of fluorescein isothiocyanate dextran (FITC-dextran, molecular weight (mw): 12,400, FD-10, mw:38,260,FD-40, mw:50,700,FD-70, mw:167,000,FD-150) where molecular weight differs mutually, with , in addition, this hydrochloride is not added,with , this invention composition 14~16、 comparative composition 3 and intravenous administration composition 3 of formulation which is shown in Table 15、 Table 18、 Table 21 and Table 24 were manufactured respectively.

【0046】

[0046]

	表 15 Table 15				
	発明 本発明 本発明 比較 静脈内投与 Invention this invention this invention relative intravenous administration				
	成物 14 組成物 15 組成物 16 組成物 3 組成物 3 Forming thing 14 sets forming thing 15 sets forming thing 16 composition 3 sets forming ones 3				
塩酸ポリ- L- アルギニン(分子量:42,400)	0.5	1.0	0	0	0
hydrochloric acid poly L-arginine (molecular weight:42,400)	0.5	1.0	0	0	0
塩酸ポリ- L- アルギニン(分子量:92,200)	0	0	1.0	0	0
hydrochloric acid poly L-arginine (molecular weight:92,200)	0	0	1.0	0	0
FD-10	0	0	0	20	0.015
FD-10	0	0	0	20	0.015

生理食塩液	9.5	9.0	9.0	80	99.985
physiological saline	9.5	9.0	9.0	80	99.985

ウイスター系ラットを麻酔し、本発明組成物 14~16 または比較組成物 3 が鼻腔粘膜内に貯留されるように外科的処置を施した後、チューブ付きのマイクロシリンジを用いて 50 μ l の本発明組成物 14~16 または比較組成物 3 を鼻腔粘膜内に投与した。

鼻腔粘膜から吸収された FD-10 の血中濃度を経時的に測定した。

また、生物学的利用率を求めるため、165 分の 1 量の FD-10 を含む生理食塩液 400 μ l を静脈から投与した。

これらの結果は表 16 に示され、また、この結果に基づいて算出された薬動学的パラメータは表 17 に示される。

【0047】

表 16

血中濃度 (μ g/ml)

本発明 本発明 本発明 比較 静脈内投与

時間(分) 組成物 14 組成物 15 組成物 16 組成物 3 組成物 3

1 ————— 7.092

5 0.105 0.113 0.175 ——— 3.832

Wistar rat was done narcotic, as this invention composition 14~16 or comparative composition 3 is stored inside nasal cavity mucosa, after administering surgical procedure, this invention composition 14~16 or comparative composition 3 of 50 μ l was prescribed inside nasal cavity mucosa making use of tube equipped microsyringe.

blood concentration of FD-10 which was absorbed from nasal cavity mucosa was measured in time wise.

In addition, in order to seek bioavailability, physiological saline 400 μ l which includes FD-10 of 1/5 quantity was prescribed from vein.

These results are shown in Table 16, in addition, medicodynamic study parameter which was calculated of as a result on basis shown in Table 17.

【0047】

Table 16

blood concentration (μ g/ml)

this invention this invention this invention relative intravenous administration

time (min) composition 14 sets forming thing 15 sets forming thing 16 composition 3 sets forming ones 3

1 X X X X X X X X X X X 7.092

5 0.105 0.113 0.175 X X X 3.832

10 —————	2.007 0.186	2.401
10 X X X X X X	2.007 0.186	2.401
15 0.774 0.696	5.220 ———	—
15 0.774 0.696	5.220 X X X	X X
20 —————		1.244
20 X X X X X X X X X X X		1.244
30 4.586 3.824 11.470 ———		0.826
30 4.586 3.824 11.470 X X X		0.826
45 —————		0.375

45 X X X X X X X X X X X		0.375
60 9.656 11.059 12.914 0.287		0.240
609.65611.05912.9140.287		0.240
120 12.466 17.445	9.695 0.320	0.173
12012.46617.445	9.6950.320	0.173
180 8.700 14.999	6.821 ———	0.134
1808.70014.999	6.821 X X X	0.134
240 6.113 12.097	5.275 ———	0.103
2406.11312.097	5.275 X X X	0.103
300 4.315 9.004	4.593 0.206	0.071
3004.3159.004	4.5930.206	0.071
360 3.149 6.594	3.737 ———	0.043
3603.1496.594	3.737 X X X	0.043
420 2.398 4.646	2.655 ———	———
4202.3984.646	2.655 X X X	X X X
480 1.724 3.688	2.259 ———	———
4801.7243.688	2.259 X X X	X X X
540 1.529 2.662 0.673 0.203 ——— 表17 Cmax * Tmax ** AUC*** F**** (μg/ml) (分) (μg/ml・分) (%)		
5401.5292.6620.6730.203 X X X Table 17 Cmax * Tmax ** AUC*** F**** (μg/ml) (Amount) (μg/ml * amount) (%)		
本発明組成物 14 12.47 120	2925.9	14.7
this invention composition 14 12.47 120	2925.9	14.7
本発明組成物 15 17.45 120	4781.5	24.1
this invention composition 15 17.45 120	4781.5	24.1

本発明組成物 16 12.92 120	3469.4	17.5
this invention composition 16 12.92 120	3469.4	17.5
比較組成物 3 0.32 120	194.4	0.98
comparative composition 3 0.32 120	194.4	0.98
静脈内投与組成物 1 ——— 120.4 * : 最高血中濃度 ** : 最高血中濃度到達時間 intravenous administration composition 1 ——— 120.4 * : maximum blood concentration ** : maximum blood concentration attainment time		X X
* * * : 血中濃度-時間曲線下面積...0分から540分までの時間について計算で求めた。ただし、静脈内投与組成物 3 は 540 分まで It sought in calculation from ***: blood concentration - time curve lower face product *** 0 min concerning time to 540 min. However, as for intravenous administration composition 3 to 540 min		
外挿して求めた。		
Extrapolating, it sought.		

【0048】

****: 生物学的利用率...下記の式に従って求めた。

【0049】

生物学的利用率(F,%)=本発明組成物または比較組成物の AUC÷(静脈内投与組成物 3 の AUC×165)×100

表 16 および表 17 に示される結果から明かなように、分子量の異なる塩酸ポリ-L-アルギニンを含む本発明組成物 14~16 は、塩酸ポリ-L-アルギニンを含まない比較組成物 3 よりも FD-10 の血中濃度が非常に高くなって、優れた経粘膜吸収促進作用を有することが分かる。

それに加えて、本発明組成物 14~16 による FD-10 の血中濃度-時間曲線下面積(AUC)および生物学的利用率(F)は、それぞれ比較組成物 3 による FD-10 の AUC および F の 15 倍~25 倍に増加し、それによって様々な薬物の薬理効果が高められることが予測される。

【0050】

実施例 7

【0048】

Following to ****: bioavailability * * * below-mentioned system, it sought.

【0049】

bioavailability (F,%) = this invention composition or AUC / (AUCX 165 of intravenous administration composition 3) X 100 of comparative composition

As been clear from result being shown in Table 16 and Table 17, this invention composition 14~16 which includes hydrochloric acid poly L-arginine where molecular weight differs blood concentration of FD-10 becoming very high in comparison with comparative composition 3 which does not include hydrochloric acid poly L-arginine, has transmucosal absorption promotion action which is superior, understands.

In addition to that, with this invention composition 14~16 blood concentration-time curve lower face product of FD-10 (AUC) and bioavailability (F) with respective comparative composition 3 increases in AUC of the FD-10, and 15 times~25 times of F can raise pharmacological effect of various drug with that it is estimated.

【0050】

Working Example 7

			表 1		
--	--	--	-----	--	--

			Table 1		
	発明 本発明 本発明 比較 静脈内投与 Invention this invention this invention relative intravenous administration				
	成物 17 組成物 18 組成物 19 組成物 4 組成物 4 Forming ones 17 -set forming thing 18 composition 19 composition 4 sets forming ones 4				
塩酸ポリ- L- アルギニン(分子量:42,400)	0.5	1.0	0	0	0
hydrochloric acid poly L-arginine (molecular weight:42,400)	0.5	1.0	0	0	0
塩酸ポリ- L- アルギニン(分子量:92,200)	0	0	1.0	0	0
hydrochloric acid poly L-arginine (molecular weight:92,200)	0	0	1.0	0	0
FD-40	0	0	0	20	0.015
FD - 40	0	0	0	20	0.015
生理食塩液	9.5	9.0	9.0	80	99.985
physiological saline	9.5	9.0	9.0	80	99.985

ウイスター系ラットを麻酔し、本発明組成物 17~19 または比較組成物 4 が鼻腔粘膜内に貯留されるように外科的処置を施した後、チューブ付きのマイクロシリンジを用いて鼻腔粘膜内に投与した。

鼻腔粘膜から吸収された FD-40 の血中濃度を経時的に測定した。

また、生物学的利用率を求めるため、165 分の 1 量の FD-40 を含む生理食塩液 400 μ l を静脈から投与した。

これらの結果は表 19 に示され、また、この結果に基づいて算出された薬動学的パラメータは表 20 に示される。

【0051】

narcotic it did Wistar rat, as this invention composition 17~19 or comparative composition 4 is stored inside nasal cavity mucosa, after administering surgical procedure, it prescribed inside nasal cavity mucosa making use of tube equipped microsyringe.

blood concentration of FD-40 which was absorbed from nasal cavity mucosa was measured in timewise.

In addition, in order to seek bioavailability, physiological saline 400 μ l which includes FD-40 of 1/165 quantity was prescribed from vein.

These results are shown in Table 19, in addition, medicinal dynamic study parameter which was calculated of as a result on basis shown in Table 20.

[0051]

表 19			
------	--	--	--

Table 1 9				
血中濃度 (μ g/ml)				
blood concentration (; μ g/ml)				
本発明 本発明	本発明	比較		静脈内投与
this invention this invention	this invention	Comparison		intravenous administration
<p>時間(分) 組成物 17 組成物 18 組成物 19 組成物4 組成物4 1 ————— 4.320 5 0.098 0.081 0.058 ——— 3.776 10 ——— 0.049 0.180 3.503 15 0.213 0.226 0.189 ——— 2 0 ——— 2.771 30 0.328 0.459 0.312 ——— 2.062 45 ——— ——— 1.670 60 0.863 1.141 0.909 0.222 1.328 90 ——— 1.194 120 2.108 3.387 2.568 0.132 1.060 180 4.285 3.785 2.956 ——— 0.828 240 3.663 3.291 2.750 ——— 0.697 300 3.032 2.514 2.681 0.054 0.619 360 2.504 1.595 1.924 ——— 0.453 420 1.665 0.941 1.424 ——— 480 1.227 0.628 0.871 ——— 540 1.018 0.406 0.673 0.050 ——— 表20 Cmax * Tmax ** AUC*** F **** (μ g/ml) (分) (μ g/ml・分) (%) 本発明組成物 17 4.29 180 1189.3 1.86 本発明組成物 18 3.78 180 784.3 1.22 本発明組成物 19 2.96 180 979.6 1.53 比較組成物4 0.22 60 50.4 0.08 静脈内投与組成物4 ——— 388.2 ——— *:最高血中濃度 **:最高血中濃度到達時間 ***:血中濃度-時間曲線下面積...0分から5 40分までの時間について計算で求めた。ただし、静脈内投与組成物4は540分まで</p>				
<p>time (min) composition 1 7-set forming thing 18 composition 19 composition 4 sets forming ones 41 X X X X XX X X X X X X 4.32050.0980.0810.058 X X X 3.77610 X X XX X X 0.0490.1803.50315 0.2130.2260.189 X X X X X X 20 X X X X X X X X X XX 2.771300.3280.4590.312 X X X 2.06245 X X X X X X X X XX X X 1.670600.8631.1410.9090.2221.32890 X X X X X X X X X XX 1.1941202.1083.3872.5680.1321.0601804.2853.7852.956 X X X 0.8282403.6633.2912.750 X X X 0.6973003.0322.5142.6810.0540.6193602.5041.5951.924 X X X0.4534201.6650.941 1.424 X X X X X X 4801.2270.6280.871 X X X X X X5401.0180.4060.6730.050 X X X Table 20 Cmax * Tmax ** AUC*** F**** (; μ g/ml) (Amount) (; μ g/ml * amount) (%) this invention composition 17 4.29 180 1189. 31.8 6 invention composition 18 3.78 180 784. 31.2 2 invention composition 19 2.96 180 979.6 1.53 comparative composition 4 0.22 60 50.4 0.08 intravenous administration composition 4 ——— 388.2 ——— *:maximum blood concentration **:maximum blood concentration attainment time ***:blood concentration - time curve lower face product *** 0 It sought in calculation from min concerning time to 540 min. However, as for intravenous administration composition 4 to 540 min</p>				
外挿し	て求めた。			
It extrapolates	て It sought.			

【0052】

****:生物学的利用率...下記の式に従って求めた。

【0053】

生物学的利用率(F,%)=本発明組成物または比較組成物の AUC÷(静脈内投与組成物の AUC × 165) × 100

表 19 および表 20 に示される結果から明らかに、分子量の異なる塩酸ポリ-L-アルギニ

【0052】

Following to ****:bioavailability * * * below-mentioned system, it sought.

【0053】

bioavailability (F,%) =this invention composition or AUC/ (AUCX 165 of intravenous administration composition) X 100 of comparative composition

As been clear from result being shown in Table 1 9 and Table 20,this invention composition 17~19 which includes

ンを含む本発明組成物 17~19 は、塩酸ポリ- L-アルギニンを含まない比較組成物 4 よりも FD-40 の血中濃度が高くなって、優れた経粘膜吸収促進作用を有することが分かる。

それに加えて、本発明組成物 17~19 による FD-40 の血中濃度-時間曲線下面積(AUC)および生物学的利用率(F)は、それぞれ比較組成物 4 による FD-40 の AUC および F の 15 倍~23 倍増加し、それによって様々な薬物の薬理効果が高められることが予測される。

【0054】

実施例 7

表 21

本発明 本発明 本発明 比較 静脈内投与

hydrochloric acid poly L-arginine where molecular weight differs blood concentration of FD-40 becoming high in comparison with comparative composition 4 which does not include hydrochloric acid poly L-arginine, has transmucosal absorption promotion action which is superior, understands .

In addition to that, with this invention composition 17~19 blood concentration-time curve lower face product of FD-40 (AUC) and bioavailability (F) AUC of FD-40 and 15 times~2 3 times of F increases with respective comparative composition 4 , can raise pharmacological effect of thevarious drug with that it is estimated .

[0054]

Working Example 7

Table 21

this invention this invention this invention relative intravenous administration

	成物 20	組成物 21	組成物 22	組成物 5	組成物 5
	Forming thing 20 composition 2 one composition thing 22 sets forming thing 5 sets forming ones 5				
塩酸ポリ- L- アルギニン(分子量:42,400)	0.5	1.0	0	0	0
hydrochloric acid poly L-arginine (molecular weight:42,400)	0.5	1.0	0	0	0
塩酸ポリ- L- アルギニン(分子量:92,200)	0	0	1.0	0	0
hydrochloric acid poly L-arginine (molecular weight:92,200)	0	0	1.0	0	0
FD-70	0	0	0	20	0.015
FD - 70	0	0	0	20	0.015
生理食塩液	9.5	9.0	9.0	80	99.985
physiological saline	9.5	9.0	9.0	80	99.985

ウイスタ-系ラットを麻酔し、本発明組成物 20~22 または比較組成物 5 が鼻腔粘膜内に貯留されるように外科的処置を施した後、チューブ付きのマイクロシリンジを用いてこれらの組成物のいずれか 50 μ l を鼻腔粘膜内に投与した。

鼻腔粘膜から吸収された FD-70 の血中濃度を経時的に測定した。

Wistar rat was done narcotic, as this invention composition 20~22 or comparative composition 5 is stored inside nasal cavity mucosa, after administering surgical procedure, any 50 μ l of these composition was prescribed inside nasal cavity mucosa making use of the tube equipped microsyringe.

blood concentration of FD-70 which was absorbed from nasal cavity mucosa was measured in timewise.

また、生物学的利用率を求めるため、165 分の 1 量の FD-70 を含む生理食塩液 400 μ l を静脈から投与した。

これらの結果は表 22 に示され、また、この結果に基づいて算出された薬動学的パラメータは表 23 に示される。

【0055】

表 22

血中濃度(μ g/ml)

本発明 本発明 本発明 比較 静脈内投与

時間(分) 組成物 20 組成物 21 組成物 22 組成物 5 組成物 5

1	——	——	——	——	3.215
5	0.045	0.041	0.044	——	2.924
10	——	——	0.111	0.071	2.466
15	0.106	0.143	0.103	——	——
20	——	——	——	——	2.631
30	0.168	0.270	0.132	——	1.957
45	——	——	——	——	1.995
60	0.464	0.292	0.450	0.077	1.805
90	——	——	——	——	1.489
120	1.573	1.182	1.381	0.072	1.183
180	2.268	2.076	1.929	——	0.748
240	2.768	2.438	1.720	——	0.562
300	3.039	2.292	1.494	0.056	0.355
360	2.918	1.679	1.213	——	0.292
420	2.773	1.313	0.938	——	——
480	2.541	0.977	0.715	——	——
540	2.200	0.740	0.457	0.033	——

表 23

C_{max} T_{max} AUC F

(μ g/ml) (分) (μ g/ml \cdot 分) (%)

本発明組成物 20	3.04	300	1165.1	1.92
本発明組成物 21	2.44	240	760.2	1.25
本発明組成物 22	1.93	180	605.2	1.00
比較組成物 5	0.08	60	23.0	0.04

In addition, in order to seek bioavailability, physiological saline 400 μ l which includes FD-70 of 1/165 quantity was prescribed from vein.

These results are shown in Table 22, in addition, medicinedynamic study parameter which was calculated of as a result on basis shown in Table 23.

【0055】

Table 22

blood concentration (μ g/ml)

this invention this invention this invention relative intravenous administration

time (min) composition 20 composition 21 composition 22 sets forming thing 5 sets forming ones 5

1	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	3.215
5	0.045	0.041	0.044	X	X	X	2.924				
10	X	X	X	X	X	0.111	0.071	2.466			
15	0.106	0.143	0.103	X	X	X	X	X			
20	X	X	X	X	X	X	X	X	X	2.631	
30	0.168	0.270	0.132	X	X	X	1.957				
45	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1.995	
60	0.464	0.292	0.450	0.077	1.805						
90	X	X	X	X	X	X	X	X	X	1.489	
120	1.573	1.182	1.381	0.072	1.183						
180	2.268	2.076	1.929	X	X	X	0.748				
240	2.768	2.438	1.720	X	X	X	0.562				
300	3.039	2.292	1.494	0.056	0.355						
360	2.918	1.679	1.213	X	X	X	0.292				
420	2.773	1.313	0.938	X	X	X	X	X	X		
480	2.541	0.977	0.715	X	X	X	X	X	X		
540	2.200	0.740	0.457	0.033							

Table 23

C_{max} T_{max} AUC F

(μ g/ml) (Amount) (μ g/ml * amount) (%)

this invention composition 20	3.04	300	1165.1	1.92
this invention composition 21	2.44	240	760.2	1.25
this invention composition 22	1.93	180	605.2	1.00
comparative composition 5	0.08	60	23.0	0.04

静脈内投与組成物 5 ——— 367.5 —

*:最高血中濃度

** :最高血中濃度到達時間

***:血中濃度-時間曲線下面積・・・0分から540分までの時間に

ついて計算で求めた。

ただし、静脈内投与組成物 5 は 540 分まで

外挿して求めた。

【0056】

****:生物学的利用率・・・下記の式に従って求めた。

【0057】

生物学的利用率(F,%)=本発明組成物または比較組成物の AUC÷(静脈内投与組成物 5 の AUC×165)×100

表 22 および表 23 に示される結果から明らかのように、分子量の異なる塩酸ポリ-L-アルギニンを含む本発明組成物 20~22 は、塩酸ポリ-L-アルギニンを含まない比較組成物 5 よりも FD-70 の血中濃度が非常に高くなり、優れた経粘膜吸収促進作用を有することが分かる。

それに加えて、本発明組成物 20~22 による FD-70 の血中濃度-時間曲線下面積(AUC)および生物学的利用率(F)は、それぞれ比較組成物 5 による FD-70 の AUC および F の 25 倍~48 倍増加し、それによって様々な薬物の薬理効果が高められることが予測される。

【0058】

実施例 8

intravenous administration composition 5 ——— 367.5 —

*:maximum blood concentration

** :maximum blood concentration attainment time

From ***:blood concentration-time curve lower face product
*** 0 min to time to 540 min

Being attached, it sought in calculation.

However, as for intravenous administration composition 5 to 540 min

Extrapolating, it sought.

【0056】

Following to ****:bioavailability * * * below-mentioned system, it sought.

【0057】

bioavailability (F,%) =this invention composition or AUC/(AUCX 165 of intravenous administration composition 5) X 100 of comparative composition

As been clear from result being shown in Table 2 2 and Table 23,as for this invention composition 20~22 which includes hydrochloric acid poly L-arginine where molecular weight differs, the blood concentration of FD-70 becomes very high in comparison with comparative composition 5 which does not include hydrochloric acid poly L-arginine, it possesses transmucosal absorption promotionaction which is superior understands .

In addition to that, with this invention composition 20~22 blood concentration-time curve lower face product of FD-70 (AUC) and bioavailability (F) AUC of FD-70 and 25 times~4 8 times of F increases with respective comparative composition 5 , can raise pharmacological effect of thevarious drug with that it is estimated .

【0058】

Working Example 8

			表2		
			Table 2		
	発明	本発明	本発明	比較	静脈内投与
	Invention this invention this invention relative intravenous administration				
	成物 23	組成物 24	組成物 25	組成物 6	組成物 6

	Forming thing 23 sets forming thing 24 sets forming thing 25 sets forming thing 6 composition 6				
塩酸ポリ- L- アルギニン(分子量:42,400)	0.5	1.0	0	0	0
hydrochloric acid poly L-arginine (molecular weight:42,400)	0.5	1.0	0	0	0
塩酸ポリ- L- アルギニン(分子量:92,200)	0	0	1.0	0	0
hydrochloric acid poly L-arginine (molecular weight:92,200)	0	0	1.0	0	0
FD-150	0	0	0	20	0.015
FD - 150	0	0	0	20	0.015
生理食塩液	9.5	9.0	9.0	80	99.985
physiological saline	9.5	9.0	9.0	80	99.985

ウイスタ-系ラットを麻酔し、本発明組成物 23~25 または比較組成物 6 が鼻腔粘膜内に貯留されるように外科的処置を施した後、チューブ付きのマイクロシリンジを用いてこれらの組成物のいずれか 50 μ l を鼻腔粘膜内に投与した。

鼻腔粘膜から吸収された FD-150 の血中濃度を経時的に測定した。

また、生物学的利用率を求めるため、165 分の 1 量の FD-150 を含む生理食塩液 400 μ l を静脈より投与した。

これらの結果は表 25 に示され、また、この結果に基づいて算出された薬動学的パラメータは表 26 に示される。

【0059】

表 25

血中濃度 (μ g/ml)

本発明 本発明 本発明 比較 静脈内投与

時間(分) 組成物 23 組成物 24 組成物 25 組成物 6 組成物 6

1 ———— 6.865
5 0.064 0.023 0.013 ———— 5.648
10 ———— 0.030 n.d. * 5.120
15 0.064 0.055 0.112 ————

Wistar rat was done narcotic, as this invention composition 23~25 or comparative composition 6 is stored inside nasal cavity mucosa, after administering surgical procedure, any 50 μ l of these composition was prescribed inside nasal cavity mucosa making use of the tube equipped microsyringe.

blood concentration of FD-150 which was absorbed from nasal cavity mucosa was measured in timewise.

In addition, in order to seek bioavailability, physiological saline 400 μ l which includes FD-150 of 1/5 quantity was prescribed from vein.

These results are shown in Table 25, in addition, medicodynamic study parameter which was calculated of as a result on basis shown in Table 26.

[0059]

Table 25

blood concentration (μ g/ml)

this invention this invention this invention relative intravenous administration

time (min) composition 23 sets forming thing 24 sets forming thing 25 sets forming thing 6 composition 6

1 X X X X X X X X X X X 6.865
5 0.064 0.023 0.013 X X X 5.648
10 X X X X X X 0.030 n.d. * 5.120
15 0.064 0.055 0.112 X X X X X

20 ———— 4.363
 30 0.135 0.178 0.315 ———— 3.793
 45 ———— 3.074
 60 0.346 0.710 0.923 n.d. * 2.787
 90 ———— 2.368
 120 0.806 1.253 1.223 n.d. * 1.739
 180 0.820 1.536 1.467 ———— 1.467
 240 0.844 1.541 1.216 ———— 1.111
 300 0.775 1.303 1.031 n.d. * 0.889
 360 0.653 1.205 1.213 ———— 0.770
 420 0.606 1.021 0.839 ————
 480 0.547 0.760 0.648 ————
 540 0.572 0.555 0.522 n.d. * ————

*:検出できず

20 X X X X X X X X X X X X 4.363
 300.1350.1780.315 X X X 3.793
 45 X X X X X X X X X X X X 3.074
 600.3460.7100.923 n.d. * 2.787
 90 X X X X X X X X X X X X 2.368
 1200.8061.2531.223 n.d. * 1.739
 1800.8201.5361.467 X X X 1.467
 2400.8441.5411.216 X X X 1.111
 3000.7751.3031.031 n.d. * 0.889
 3600.6531.2051.213 X X X 0.770
 4200.6061.0210.839 X X X X X
 4800.5470.7600.648 X X X X X
 5400.5720.5550.522 n.d. * ————

*: it be able to detect

表26					
Table 26					
Cmax ** Tmax *** AUC****				F*****	
Cmax ** Tmax *** AUC****				F*****	
(μ g/ml) (分)	(μ g/ml・分) (%)				
(;mu g/ml) (Amount)	(;mu g/ml * amount) (%)				
本発明組成物 23 0.84 240	340.1			0.31	
this invention composition 23 0.84 240	340.1			0.31	
本発明組成物 24 1.54 240	570.7			0.52	
this invention composition 24 1.54 240	570.7			0.52	
本発明組成物 25 1.47 240	463.3			0.43	
this invention composition 25 1.47 240	463.3			0.43	
比較組成物6 n.d. * n.d. * n.d. *				n.d. *	
comparative composition 6 n.d. * n.d. * n.d. *				n.d. *	
静脈内投与組成物6 ———— 660.6 * :検出できず * * :最高血中濃度 * * * :最					

<p>高血中濃度到達時間</p> <p>intravenous administration composition 6 ——— 660.6 *: not be able to detect, **:maximum blood concentration ***:maximum blood concentration attainment time</p>			<p>—</p> <p>X X</p>	
<p>****: 血中濃度-時間曲線下面積...0分から540分までの時間について計算で求めた。ただし、静脈内投与組成物5は540分まで</p>				
<p>It sought in calculation from ****:blood concentration - time curve lower face product *** 0 min concerning time to 540 min. However, as for intravenous administration composition 5 540 min</p>				
<p>で外挿して求めた。</p>				
<p>So extrapolating, it sought.</p>				

【0060】

****:生物学的利用率...下記の式に従って求めた。

【0061】

生物学的利用率(F,%)=本発明組成物または比較組成物の AUC÷(静脈内投与組成物 6 の AUC×165)×100

表 25 および表 26 に示される結果から明らかに、分子量の異なる塩酸ポリ-L-アルギニンを含む本発明組成物 23~25 は、塩酸ポリ-L-アルギニンを含まない比較組成物 6 よりも FD-150 の血中濃度が高くなり、優れた経粘膜吸収促進作用を有することが分かる。

それに加えて、本発明組成物 23~25 による FD-150 の血中濃度-時間曲線下面積(AUC)および生物学的利用率(F)は、それぞれ比較組成物 6 による FD-150 の AUC および F の 25 倍~48 倍増加し、それによって様々な薬物の薬理効果が高められることが予測される。

【0062】

実施例 9

下記の表 27 に示される処方に従って、塩酸添加リン酸緩衝液(pH:5)にタンパク性医薬品としてのヒト顆粒球コロニ-刺激因子(G-CSF)を加えて比較組成物 7 を調製するとともに、その塩酸添加リン酸緩衝液に更にアルギニンポリ体の塩酸塩を予め溶解させて本発明組成物 26 を調製した。

【0063】

【0060】

Following to ****:bioavailability *** below-mentioned system, it sought.

【0061】

bioavailability (F,%) =this invention composition or AUC/ (AUCX 165 of intravenous administration composition 6) X 100 of comparative composition

As been clear from result being shown in Table 25 and Table 26,as for this invention composition 23~25 which includes hydrochloric acid poly L-arginine where molecular weight differs, the blood concentration of FD-150 becomes high in comparison with comparative composition 6 which does not include hydrochloric acid poly L-arginine, it possesses transmucosal absorption promotion action which is superior understands .

In addition to that, with this invention composition 23~25 blood concentration-time curve lower face product of FD-150 (AUC) and bioavailability (F) AUC of FD-150 and 25 times~48 times of F increases with respective comparative composition 6 , can raise pharmacological effect of the various drug with that it is estimated .

【0062】

Working Example 9

Following to formulation which is shown in below-mentioned Table 27, as it manufactures comparative composition 7 including human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) as protein characteristic medical drug in hydrochloric acid addition phosphate buffer (pH:5),furthermore melting hydrochloride of arginine poly body in its salt acid addition phosphate buffer beforehand, it manufactured this invention composition 26.

【0063】

表27		
Table 27		
	本発明 比較	
	this invention comparison	
	組成物 26 組成物 7	
	composition 26 composition 7	
塩酸ポリ- L- アルギニン 1.0 (分子量:45,500)		0
hydrochloric acid poly L-arginine 1.0 (molecular weight:45,500)		0
G-CSF	0.04	0.04
G - CSF	0.04	0.04
塩酸添加リン酸緩衝液	98.96	99.96
hydrochloric acid addition phosphate buffer	98.96	99.96
(pH:5)		
(pH:5)		

ウイスター系ラットを麻酔し、本発明組成物 26 または比較組成物 7 が鼻腔粘膜内に貯留されるように外科的処置を施した後、チューブ付きのマイクロシリンジを用いて、これらの組成物 50 μ l をそれぞれ鼻腔粘膜内に投与した。

鼻腔粘膜から吸収された G-CSF の血中濃度を経時的に測定した。

この結果は表 28 に示され、また、この結果に基づいて算出された薬動学的パラメータは表 29 に示される。

【0064】

表 28

血中濃度(ng/ml)

本発明 比較

時間(分) 組成物 26 組成物 7

30 10.390 0.560

60 28.944 0.934

Wistar rat was done narcotic, as this invention composition 26 or comparative composition 7 is stored inside nasal cavity mucosa, after administering surgical procedure, these composition 50 μ l were prescribed inside respective nasal cavity mucosa making use of the tube equipped microsyringe.

blood concentration of G-CSF which was absorbed from nasal cavity mucosa was measured in time wise.

Result is shown in Table 28, in addition, medicine dynamic study parameter which was calculated of as a result on basis is shown in Table 29.

【0064】

Table 28

blood concentration (ng/ml)

this invention comparison

time (min) composition 26 composition 7

30 10.3900.560

60 28.9440.934

120 53.934 1.456

12053.9341.456

240 43.456 3.382

24043.4563.382

360 22.246 3.126

36022.2463.126

480 5.770 1.880

4805.7701.880

表29									
Table 29									
Cmax * Tmax **						AUC***			
Cmax * Tmax **						AUC***			
(ng/ml) (分)						(ng/ml・分)			
(ng/ml) (Amount)						(ng/ml * amount)			
本発明組成物 26 53.9		120				14698.9			
this invention composition 26 53.9		120				14698.9			
比較組成物 7 3.4		240				1146.6			
comparative composition 7 3.4		240				1146.6			
* : 最高血中濃度									
*:maximum blood concentration									
* * : 最高血中濃度到達時間									
** : maximum blood concentration attainment time									
* * * : 血中濃度－時間曲線下面積・・・0分から540分までの時間									
From ***:blood concentration - time curve lower face product *** 0 min time to 540 min									
について計算で求めた。									
It sought in calculation concerning.									

【0065】

表 28 と表 29 に示される結果から明らかなように、塩酸ポリ- L- アルギニンを含む本発明組成物 26 を適用した場合には、このような組成物を適用しなかった比較組成物 7 を適用した場合よりも G-CSF の血中濃度を著しく増加させて、その血中濃度は 480 分の試験時間に至るまで持

【0065】

As been clear from result which is shown in Table 28 and the Table 29, when this invention composition 26 which includes hydrochloric acid poly L-arginine is applied, blood concentration of G-CSF increasing considerably, until test time of 480 min the persistent it does blood concentration in comparison with when comparative composition 7 which

続し、この本発明組成物 26、したがって塩酸ポリ-L-アルギニンが優れた経粘膜吸収促進作用を有することが分かる。

それに加えて、本発明組成物 26 による G-CSF の血中濃度-時間曲線下面積(AUC)は、比較組成物 7 による G-CSF の AUC の 13 倍増加し、それによって様々な薬物の薬理効果が高められることが予測される。

【0066】

【発明の効果】

以上述べた説明から明らかなように、本発明によれば、種々の難吸収性薬物、特にペプチドおよびタンパク性薬物のような従来開発、利用が困難であった難吸収性薬物について高い粘膜吸収性を得ることができ、したがって難吸収性薬物について高い薬理効果を発揮させることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

ラットに濃度 0.00436mg/ml のインスリン水溶液 200 μ l を静脈内投与した時の血中グルコース濃度の経時変化を示すグラフである。

【図2】

ラット回腸内に濃度 0.0346mg/ml のインスリン水溶液を投与した時の血中グルコース濃度の経時変化を示すグラフであって、そのうちの●を結んで得られた線は 1ml の本発明組成物 13 をループ内に投与し、その 1 時間後にループ内の本発明組成物 13 をこのインスリン水溶液に置換した場合に得られたものであり、そして○を結んで得られた線は、このインスリン水溶液 1ml のみを最初から最後までループ内に投与した場合に得られたものである。

Drawings

【図1】

does not apply this kind of composition is applied, It possesses transmucosal absorption promotion action where this this invention composition 26, therefore the hydrochloric acid poly L-arginine is superior understands.

In addition to that, with this invention composition 26 blood concentration-time curve lower face product (AUC) of G-CSF 13 times of AUC of G-CSF increases with comparative composition 7, can raise pharmacological effect of various drug with that it is estimated.

【0066】

[Effects of the Invention]

As above been clear from explanation which is expressed, according to this invention, poorly absorbed drug whose past development and utilization like various poorly absorbed drug, especially peptide and protein characteristic drug are difficult being attached, be able to acquire high mucosa absorbancy, you can show high pharmacological effect therefore concerning poorly absorbed drug.

[Brief Explanation of the Drawing(s)]

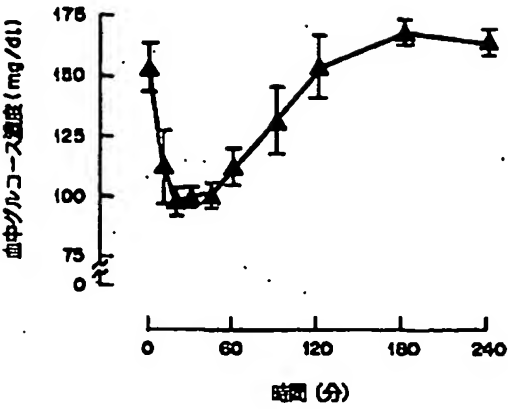
[Figure 1]

When intravenous administration doing insulin aqueous solution 200 μ l of concentration 0.00436 mg/ml in rat, it is a graph which shows change over time of blood glucose concentration.

[Figure 2]

When prescribing insulin aqueous solution of concentration 0.0346 mg/ml inside rat ileum, with the graph which shows change over time of blood glucose concentration, among those * tying, when line which it acquires prescribes this invention composition 13 of 1 ml inside the loop, after 1 hour substitutes this invention composition 13 inside loop in this insulin aqueous solution being something which is acquired, and tying 0, as for the line which it acquires, When only this insulin aqueous solution 1 ml from first to end it prescribes inside loop, it is something which is acquired.

[Figure 1]



【図2】

[Figure 2]

